Zur Pharmakologie des Salicylsäurephenchylesters.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Friedrich Striegel

aus Ingolstadt a. D.

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juli 1929.

Erlangen

Gutenberg-Druckerei (Reinhold & Limmert)

1929.

29:271

Referent: Herr Univ.-Prof. Dr. K. Schübel

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. A. Spuler

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Frau

in Dankbarkeit zugeeignet.

Disposition.

I. Einleitung:

1. Wirkung von Salicylsäure und Salicylpräparaten.
2. Vorteile der organischen Salicylverbindungen gegenüber Natrium salicylicum.
3. Anwendung (Gelenkrheumatismus)

II. Über Salicylsäurephenchylester:

A. Chemische und physikalische Eigenschaften desselben.

B. Eigene Versuche:

1. Versuche an Fröschen.
2. „ „ Mäusen und Ratten.
3. „ „ Meerschweinchen.
4. „ „ Kaninchen.
5. „ „ Katzen.
6. Nachweis von Salicylsäure im Harn.
7. Versuch am Hund.
8. Resorptionsversuche mit Salicylsäurephenchylester an der Kaninchenhaut.
9. Einfluß des Salicylsäurephenchylesters auf das Wachstum von Staphylococcus aureus.
10. Wirkung von Salicylsäurephenchylester auf künstlich erzeugtes Fieber.
11. Beeinflussung der Atmung durch Salicylsäurephenchylester.
12. Wirkung auf das isolierte Froschherz.
13. Lösungsversuche in Rindergalle und Blutserum.
14. Hämolyseversuche.

III. Zusammenfassung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533903_0136

Seit der Einführung der Chinarinde in Europa im Jahre 1640 und des aus ihr gewonnenen Chinins und seit der synthetischen Darstellung der Salicylsäure durch Kolbe im Jahre 1874 waren Chinin und Salicylsäure die bekanntesten und gebräuchlichsten Arzneimittel, die zur Bekämpfung des Fiebers angewandt wurden. Außer diesen beiden Mitteln gibt es seit Jahrzehnten viele andere Antipyretica, die sich hauptsächlich vom Antipyrin, Anilin, Phenetidin und Chinolin ableiten. Das Chinin sowie die meisten Antipyretica haben in therapeutischer Gabe kaum Einfluß auf die Temperatur des gesunden Menschen oder Tieres. Die übrigen Antipyretica setzen aber die krankhaft erhöhte Temperatur bei fast allen Fieberkrankheiten in der Regel stärker als Chinin herab. Die Wirkung verläuft auch rascher als bei Anwendung von Chinin. Die Temperatur fällt mehr oder weniger rasch binnen 1—3 Stunden, hält sich nur 2—6 Stunden normal und steigt dann langsam wieder an. Die Antipyretica wirken außer auf die pathologisch gesteigerte Temperatur auch noch beruhigend und schwach narkotisch. Deswegen werden sie mit Recht als „Fiebernarkotica“ bezeichnet.

Im Gegensatz zu Chinin, das zur Zeit besonders gegen spezifische Krankheiten (Malaria, Puerperalfieber) angewandt wird, ist die freie Salicylsäure als solche wegen der lokalen Reizwirkung nicht brauchbar. Nach

der Resorption wirken Salicylsäure und das Natriumsalz derselben im gleichen Sinne. Die Giftigkeit des salicylsauren Natriums in therapeutischen Gaben ist relativ gering, kann aber bei höheren Dosen zur akuten Vergiftung und Nierenschädigung führen. Meist erzeugen erst mehrere Gramm bei Fieberpatienten Temperaturabfall mit starker Hyperämie der Haut und Schweißausbruch, wobei eine Erhöhung des Eiweißumsatzes und der Harnsäureausscheidung eintritt. Dosen weit über 8 g können durch Einwirkung auf das Zentralnervensystem das Bild der akuten Salicylsäurevergiftung hervorrufen: es kommt zu Delierien, Somnolenz, Sinken der Körperwärme, erschwerter und langsamer Atmung, Herzschwäche, schließlich asphyktischen Krämpfen und Tod durch Atemlähmung. Ferner können bei Salicylsäureapplikation, wie bei sämtlichen Antipyreticis, Hauteruptionen (Erytheme, Urtikaria, Pemphigus), bei Graviden Abortus und bei Typhus erhöhte Disposition zu Blutungen auftreten.

Es gibt eine große Reihe von Salicylsäurederivaten, Äther und Ester, die therapeutisch verwendet werden. Die praktisch wichtigsten Präparate sind das schon oben erwähnte in Wasser leicht lösliche Natrium salicylicum, ferner Aspirin (= Acidum acetylosalicylicum) und das „Aspirin löslich“ (= Acetylsalicylsaures Calcium), Salol (= Phenylum salicylicum) und Diplosal (= Salicylsäuresalicylester). Die rein organischen Verbindungen der Salicylsäure werden erst im Darm hydrolysiert oder auch unverändert resorbiert.

Die Salicylsäure als solche wird hauptsächlich zur Herstellung von Pflastern, Salben und Pasten, ihr Natriumsalz, die übrigen Derivate und Kombinationspräparate

als Antipyretica, Sedativa und vor allem als spezifische Mittel gegen Rheumatismus und Gelenkrheumatismus in ausgedehntem Maße angewendet. Die Salicylsäurepräparate sind souveräne Mittel gegen den akuten Gelenkrheumatismus. Wird die Behandlung früh genug mit hohen Dosen eingeleitet, so gehen in der großen Mehrzahl der Fälle die Gelenkentzündungen zurück, die Schmerzen nehmen ab, das Fieber fällt ab und die Krankheit nimmt einen kürzeren, meist milderen Verlauf, als bei jeder anderen Therapie. Die Reaktion des Gelenkrheumatismus erweckt den Eindruck, wie wenn die Salicylsäure ein spezifisches Gift für diejenigen Mikroorganismen (Staphylococcen, Streptococcen!) ist, in denen man die Ursache der Krankheit vermutet. Neuerdings wird aber auch angenommen, daß die Bedeutung der Salicylsäure nur darin liege, daß sie ein ausgezeichnetes symptomatisches Mittel gegen Gelenkentzündung und Schmerzen sei und daß ihr eine spezifische Wirkung nicht zukomme. Für diese Anschauung wird angeführt, daß auch Antipyrin, Acetanilid, Atophan usw. gute Dienste leisten können und daß die Salicylbehandlung keinen Einfluß auf die Entstehung der Herzkomplikationen nach Gelenkrheumatismus habe.

Nach dem bisher Gesagten dürfte es wohl bei Angina tonsillaris, die von verdächtiger Empfindlichkeit und Schmerzen in Gelenken begleitet ist, angezeigt sein, sofort eine energische Salicylsäuretherapie einzuleiten.

Bei seröser Pleuritis schreibt man dem Natriumsalicylat resorptionsbefördernde Wirkungen zu. Dieses Salz gehört ferner zu den gegen Gallensteine und Gallensteinkoliken angewandten Mitteln. Daß die lebhaftere

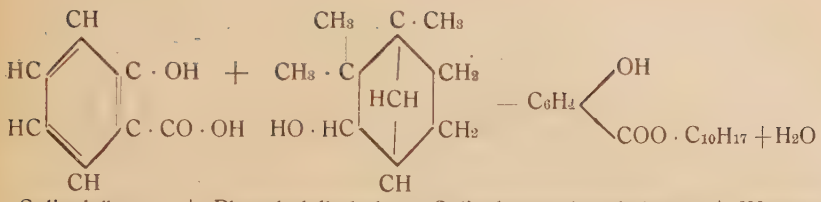
Gallensekretion, die es hervorruft, festsitzende Konkremente lockern und ausschwemmen kann, ist nicht von der Hand zu weisen. Vielleicht wirkt hier die Salicylsäure auf die durch Mikroben verursachten „lithogenen" Schleimhautkatarrhe, die für die häufigsten Ursachen von Gallensteinen gelten, günstig (Naunyn).

Äußerlich wird Salicylsäure (nicht salicylsaures Natrium) benützt: zur Herstellung antiseptischen Verbandmaterials, in Spiritus gelöst oder in Salbenform gegen juckende Hautkrankheiten z. B. Urticaria, als Streupulver gegen Fußschweiß und endlich in Pflasterform oder Collodium gelöst als epithelauflösendes Mittel (Hühneraugenpflaster).

Die mannigfache Anwendung von Salicylsäureverbindungen und vor allem die unangenehmen Nebenwirkungen des Natriumsalicylates wie Ohrensausen, starke Transpiration usw. und der Übelkeit erregende Geschmack, der oft die Anwendung erschwert, haben zu den mannigfachsten Versuchen geführt, Salicylverbindungen herzustellen, die frei von solchen Begleiterscheinungen sind.

Von besonderem pharmakologischen Interesse war eine auf synthetischem Wege hergestellte Verbindung zwischen Phenchylalkohol und Salicylsäure, der Salicylsäurephenchylester, der in der folgenden Arbeit in großen Zügen pharmakologisch analysiert wurde:

Chemische und physikalische Eigenschaften des Salicylsäurephenchylesters: Der Ester des Phenchylalkoholes mit Salicylsäure ($C_{17}H_{22}O_3$) wird aus den Komponenten unter Wasserabspaltung dargestellt nach folgender Formel:



Salicylsäure + Phenchylalkohol = Salicylsäurephenchylester + Wasser

Das Phenchylsalicylat oder „Phenchyllyt", der Salicylsäureester des Phenchylalkoholes: $C_{17}H_{22}O_3$, ist bei gewöhnlicher Temperatur schön kristallisiert, siedet bei 188° bei einem Druck von 5 mm. Das spezifische Gewicht beträgt bei 50° 1,0364, das optische Drehungsvermögen im 100 mm Rohr bei 40° — 26,0. Beim Reiben leuchten die Phenchyllytkristalle im Dunkeln auf. Die Verbindung ist in Wasser und Alkohol so gut wie unlöslich; in Olivenöl kann die Substanz unter gelindem Erwärmen 1 : 2 gelöst werden. Demnach enthält 1 ccm der Lösung in Olivenöl 0,5 g Salicylsäurephenchylester.

Bei den folgenden Versuchen wurde die Substanz entweder subcutan in Form dieser Lösung in Olivenöl gegeben, oder sie wurde äußerst fein pulverisiert in Form einer Suspension appliziert.

Versuche an Fröschen.

Bei einer Anzahl Temporarien und Eskulenten wurde Phenchylsalicylat in öliger Lösung in verschiedenen Dosen in den Rückenlymphsack injiziert, bei einer anderen Serie wurde das fein pulverisierte Präparat in den Lymphsack gebracht, darnach die Hautwunde mit Naht verschlossen:

1.	Rana escul.	39 g	0,1 g	in Öl subcutan.	Gestorben nach 13 Tagen
2.	„ „	31 g	0,2 g	„ „ „ „ „	13 „
3.	„ „	32 g	0,4 g	„ „ „ „ „	1 Tag
4.	„ temp.	31 g	0,1 g	„ „ „ „ „	19 Tagen
5.	„ „	29 g	0,2 g	„ „ „ „ „	7 „
6.	„ „	28 g	0,4 g	„ „ „ „ „	6 „

7.	Rana escul.	31 g	0,4 g	in Öl	subcutan.	Gestorben	nach	6	Tagen
8.	„ temp.	41 g	0,1 g	in Substanz	subc.	„	„	6	„
9.	„ „	53 g	0,2 g	„	„	„	„	5	„
10.	„ „	50 g	0,3 g	„	„	„	„	7	„
11.	„ „	52 g	0,1 g	„	„	„	„	8	„
12.	„ „	58 g	0,1 g	„	„	„	„	2	„
13.	„ „	74 g	0,1 g	„	„	„	„	5	„

Aus diesen Zahlen ergibt sich keine besondere Empfindlichkeit der einen Froschart gegenüber der anderen. Es ist sicher, daß schon 0,1 g beim Frosch tödlich wirken, ob man das Präparat in Form eines Pulvers oder in Öl gelöst subcutan appliziert. Allem Anscheine nach wird die Substanz äußerst langsam resorbiert, denn es vergehen immer mehrere Tage, bis man eine Wirkung erzielt. Tritt aber die Vergiftung ein, so führt sie rasch zum Exitus. Sie verläuft rapid. Nach etwa 5—10 Tagen vertragen die Tiere Rückenlage, reagieren nur äußerst träge auf taktile Reize. Meist werden, wenn noch etwas Bewegungsmöglichkeit vorhanden ist, die Beine schwerfällig nachgezogen. Die Atmung sistiert völlig und die Tiere gehen an Herzstillstand zugrunde. Fast regelmäßig wird schwach ausgebildeter Opisthotonus beobachtet. Die Gefäße der Bauchhaut sind stark erweitert. Die Sektion ergibt regelmäßig, daß ein großer Teil des Phenchylsalicylates subcutan liegen bleibt. Es kommt also nur ein Teil zur Resorption. Im betreffenden Lymphsack findet man regelmäßig ein blutig seröses Exsudat. Die Zunge, der Rachen und die Muskulatur weisen zahlreiche Blutpunkte auf. Im Magen und Rachen tritt blutiger Schleim auf. Die Gallenblase ist meist prall gefüllt. Sehr oft sind die Gefäße des Verdauungskanales stark injiciert und erweitert. An den Unterextremitäten treten manchmal Ödeme auf. Gegen Ende der Vergiftung ist die Herzaktion kaum beinträchtigt, die Pulszahl normal.

Nach diesen charakteristischen Befunden an Kaltblütern wurde die Wirkung des Phenchylsalicylates an verschiedenen Warmblütern studiert:

Versuche an Mäusen und Ratten.

Den Tieren wurde die Substanz ebenfalls durch subcutane Injektion der öligen Lösung beigebracht. Eine Ratte wurde mit Reisbrei gefüttert, dem die feinst pulverisierte Verbindung sorgfältig beigemischt worden war. Die meisten Tiere überstanden die Vergiftung.

1. Ratte 128 g erhielt subc. in Öl 0,75 g Phenchyllyt. Vers. n. 17 Tg. abgebrochen.
2. „ 150 g „ „ „ „ 1,50 g „ „ „ 17 „ „
3. „ 160 g „ „ „ „ 1,50 g „ „ „ 15 „ „
4. „ 163 g „ „ „ „ **2,00 g** „ Gestorben nach 6 Tagen
5. „ 133 g „ „ „ „ 2,00 g „ „ „ 5 „
6. „ 124 g „ „ „ „ 2,50 g „ „ „ 1 Tag
7. „ 243 g „ „ „ „ 3,00 g „ Vers. n. 6 Tag. abgebrochen.
8. „ 148 g „ mit d. Futter 0,50 g „ „ „ 4 „ „

Die Ratten zeigten geringere Freßlust. Ganz besonders fiel in den meisten Fällen Atembeschleunigung und Dyspnoe auf. Die tödliche Dosis dürfte pro kg Ratte etwa 16 g betragen.

Versuche an Meerschweinchen.

Sämtlichen in den Versuch genommenen Tieren wurde Phenchylsalicylat in Öl gelöst subcutan beigebracht.

1. Meerschweinchen 303 g erhielt 1,5 g Phench. subc. Vers. n. 14 Tg. abgebrochen.
2. „ 229 g „ 2,0 g „ „ „ „ 4 „ „
3. „ 221 g „ 3,0 g „ „ **Nach 2 Tagen gestorben.**

Die Tiere werden in ihrem Allgemeinzustand nur wenig beeinträchtigt. Zuweilen tritt etwas geringere Freßlust auf, damit natürlich ein mäßiger Abfall des Körpergewichtes. Die Sektion ergibt keine besonders auffälligen Erscheinungen, außer daß das Unterhautzellge-

webe etwas verdickt ist an der Stelle, wo die Injektionen vorgenommen wurden. Das Herz kommt in halber Diastole zum Stillstand. Die tödliche Dosis für Meerschweinchen dürfte pro kg etwa 15 g betragen, liegt also nahe bei der von Ratten.

Versuche an Kaninchen.

Die Kaninchen erhielten das Präparat mit Gummi arabicum zu einer feinen Suspension angerührt direkt mit der Schlundsonde in den Magen.

1. Kaninchen 2797 g erhielt 2,0 g per os. Vers. n. 3 Tagen abgebrochen.
2. „ 1580 g „ 4,0 g „ „ Nach 8 Tagen gestorben.
3. „ 1600 g „ 6,0 g „ „ Vers. n. 5 Tagen abgebrochen.
4. „ 2524 g „ 6,0 g „ „ „ „ 4 „ „

Tier 1 erhielt am ersten Tage nur 1 Gramm, am dritten und fünften Tage je 2 und 3 Gramm Phenchylsalicylat. Die Atmung war etwas beschleunigt aber dyspnoisch. Im Harn des Tieres konnte Salicylsäure qualitativ nachgewiesen werden.

Versuche an Katzen.

Sämtliche Katzen erhielten das Präparat Phenchylsalicylat äußerst fein pulverisiert in Form einer Suspension mit Gummi arabicum in den Magen.

1. Katze 2250 g erhielt 2,5 g. Versuch nach 6 Tagen abgebrochen.
2. „ 2256 g „ 3,0 g. „ „ 4 „ „
3. „ 1520 g „ 3,5 g. „ „ 4 „ „
4. „ 2865 g „ 4,0 g. „ „ 4 „ „

Die Katze 3 bekam zunächst $^1/_2$ g per os. Nach etwa $^1/_2$ Stunde schreit das Tier, fühlt sich scheinbar unwohl, nach 2 Stunden bekam es Durchfall. Nach innerlicher Einverleibung von 1 g Phenchylsalicylat bekam das Tier — der Versuch fand zwei Tage später statt — nach 2 Stunden Durchfall, nach 4 und 6 Stunden

Erbrechen (Magendarmreizung!). Die Atmung war unregelmäßig, etwas dyspnoisch. Die gleichen Erscheinungen traten nach Eingabe von 2 g Phenchylsalicylat auf. Der Harn wurde 4 Tage hindurch gesammelt. Salicylsäure ließ sich darin nicht nachweisen, weder nach der Methode von Späth, noch mit $FeCl_3$. Die Katze 2 bekam drei Stunden nach stomachaler Eingabe von 2 g Phenchylsalicylat Erbrechen, erbrach das ganze Futter, das sie vorher aufgefressen hatte; am übernächsten Tag erhielt sie nur 0,5 g. Sie hatte im Laufe des Vormittags 6 mal Durchfall. Die Katze 4 erhielt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 2 g Phenchylsalicylat mit Olivenöl und Gummi arabicum. Dabei trat kein Erbrechen auf, wohl aber am zweiten Tage Durchfall. Es kann kein Zweifel darüber sein, daß Phenchylsalicylat schwach lokalreizend wirkt, sonst wäre wohl kaum Erbrechen aufgetreten. Das Kolloid Gummi arabicum hat infolge seiner einhüllenden Eigenschaften diese lokale Reizwirkung verhindert, sodaß Erbrechen nicht auftrat. Erst im Darm verursachte diese Reizwirkung Durchfall, nachdem wohl Gummi arabicum seine Schutzwirkung mehr oder weniger verloren hatte. Die Tiere zeigten nach Eingabe des Phenchylsalicylates regelmäßig Speichelfluß. Sie waren infolge der Irritation des Magendarmkanales einige Tage appetitlos.

Nachweis von Salicylsäure im Harn.

Der Nachweis von Salicylsäure im Harn wurde sowohl durch Farbenreaktion mit Eisenchlorid, als auch nach der modifizierten Ausschüttelungsmethode nach Späth mit einem Chloroform-Petroläthergemisch in saurer Lösung geführt. Bei den Kaninchen fiel die Probe mit Ausnahme eines Falles positiv aus. Bei den Katzen

jedoch wurde einmal Salicylsäure positiv im Harn nachgewiesen. Wahrscheinlich wurde der größte Teil des Phenchyllyts durch Erbrechen und Durchfälle entleert und so der Resorption entzogen.

Versuch am Hund.

Ein männlicher Pudel von 8400 g Körpergewicht erhielt 8 ccm entspr. 4,0 g Phenchylsalicylat subcutan injiciert, am nächsten Tag 6 g per os gegeben. Das Tier nimmt nahezu 4 Tage hindurch keine Nahrung zu sich. Die Atmung wurde dyspnoisch. Im Harn konnten Albumen, Cylinder und Salicylsäure nicht nachgewiesen werden. Wir sehen also auch hier wie bei den Katzen Verdauungsstörungen und Appetitlosigkeit auftreten. Möglicherweise wird Phenchylsalicylat bei parenteraler Einverleibung wenn auch langsam im Organismus in Salicylsäure zerlegt, die selbst nach subcutaner Zufuhr des Präparates im Magen und Darmkanal erscheint. Das Tier erholte sich nach wenigen Tagen vollkommen.

Resorptionsversuche mit Salicylsäurephenchylester an der Kaninchenhaut.

Ein Kaninchen von 2620 g Körpergewicht wurde mit einer Strontium-Calciumpaste am Rücken enthaart. Nun wurden täglich 0,5 g Phenchylsalicylat in Form einer 25% Salbe, die als Grundlage Olivenöl und Vaselin enthielt, eingerieben. Die Einreibung mit der Salbe wurde bald auf der rechten, bald auf der linken Seite des Rückens vorgenommen. Die Einreibungen dauerten 14 Tage an. Das Tier fühlte sich wohl, nahm an Körpergewicht zu, da es guten Appetit hatte. An der Haut sah man nach der Einreibung stets geringe Rötung und Hyperämie auftreten. Allmählich stießen sich kleine

Partikelchen der obersten Epidermisschichten ab. Die Wirkung dieser Phenchylsalicylatsalbe muß als keratolytisch-keratoplastisch bezeichnet werden. Im Harn des Kaninchens wurde mit Sicherheit Salicylsäure nachgewiesen. Es wird also Phenchylsalicylat von der Haut aus resorbiert.

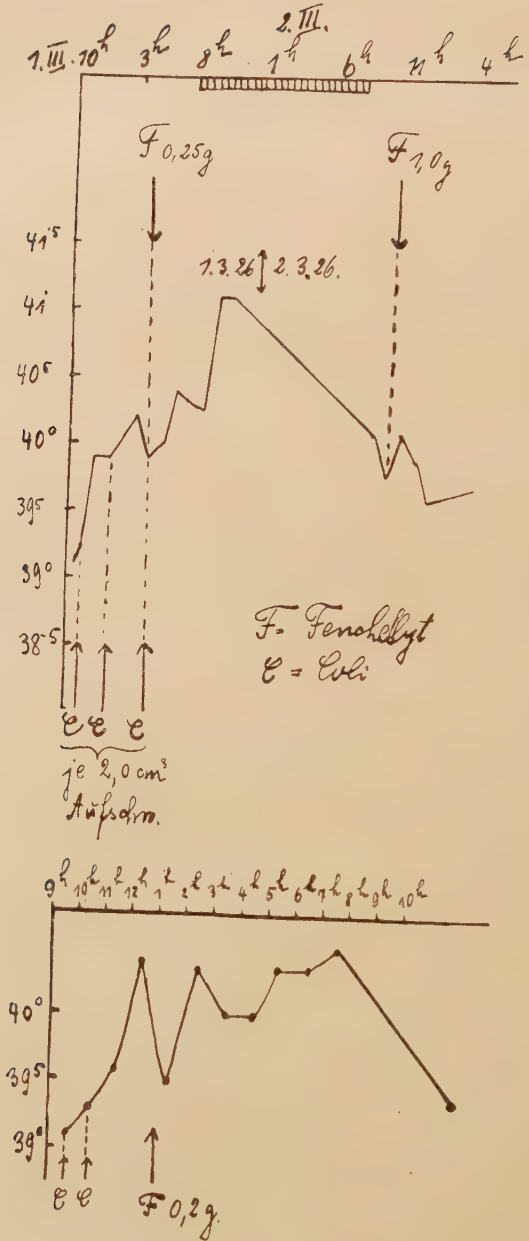
Einfluß des Phenchylsalicylats auf das Wachstum von Staphylococcus aureus.

Staphylococcus aureus wurde in zwei Petrischalen auf Agar-Agar-Nährböden geimpft, nachdem vorher die Mitte des Nährbodens mit staubförmig pulverisiertem Phenchylsalicylat bestreut worden war. Nach 48 stündigem Bebrüten im Brutschrank bei 37,5° war keine Wachstumshemmung in der Nähe des Präparates feststellbar. Sonach muß der Ester keine Entwicklungshemmung bewirken.

Wirkung des Phenchylsalicylates auf künstlich erzeugtes Fieber.

Eine drei Tage lang in Plattenkultur bebrütete Colikultur, die einen schönen Rasen bildete, wurde mit der Platinöse abgekratzt, in physiologischer Ringerlösung suspendiert, durch ein Papierfilter gegossen, dann eine halbe Stunde bei 60° erhitzt.

Einem Kaninchen von 2810 g wurden im Intervall von 2 und 5 Stunden je 2 ccm Colisuspension subcutan injiciert. Die Temperatur stieg über 40° an. 0,25 g und 1,0 g Phenchylsalicylat als Emulsion per os gegeben konnten in den nächsten Stunden die Temperatur nicht herunterdrücken. Vgl. umstehende Kurve!


1. III. 10h 3h 8h 1h 6h 11h 4h
2. III.
F 0,25 g
F 1,0 g
41,5
41
40,5
40°
39,5
39°
38,5
1.3.26
2.3.26.
F = Fenolelyt
C = Coli
C C C
je 2,0 cm³
Aufschw.
9h 10h 11h 12h 1h 2h 3h 4h 5h 6h 7h 8h 9h 10h
40°
39,5
39°
C C
F 0,2 g.

Beeinflussung der Atmung durch Phenchylsalicylat.

Einem Kaninchen, dessen Atmung im normalen Zustande registriert worden war, wurden per os 2 g Phenchylsalicylat in Öl gelöst in den Magen gegeben. Nach drei Stunden sah man eine deutliche Vertiefung und Verlangsamung der Atmung, die etwa 4—5 Stunden andauerte. Diese Atmungsveränderung ist zweifellos auf Salicylsäurewirkung zurückzuführen.

Wirkung auf das isolierte Froschherz.

Da das Präparat in Wasser oder Ringer nicht oder nur sehr schwer löslich ist, wurde das äußerst fein pulverisierte Salicylpräparat mehrere Tage hindurch in Ringerlösung stehen gelassen und häufig durchgeschüttelt. Es wurde eine Suspension 1 : 100 etwa 10 Tage stehen gelassen. Am isolierten Froschherzen rief das Filtrat eine Verringerung der Hubhöhe hervor (Hydrolyse des Esters!). Die Herzschädigung konnte durch Auswaschen oder Hinzufügen von Coraminlösung 1 : 5000 wieder behoben werden.

Lösungsversuche in Rindergalle und Blutserum.

Phenchylsalicylat wurde in Konzentrationen 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400, 1 : 800 mit Galle versetzt. Nach 24 stündigem Stehen trat keine Lösung ein, auch nach anschließendem Erwärmen nicht. Auch Blutserum in Konzentration 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400, 1 : 800 vermochte weder bei tagelangem Stehen bei Zimmertemperatur noch im Brutschrank bei 37° Phenchylsalicylat aufzulösen.

Hämolyseversuche.

Eine 1%ige Aufschwemmung von gewaschenen Rinderblutkörperchen wurde mit 0,1%, 0,2%, 0,5% und

1% feingepulverten Phenchylsalicylats versetzt. Nach 24 Stunden war nicht die geringste Hämolyse wahrzunehmen. Phenchylsalicylat wird also in wässeriger Suspension äußerst langsam, oder überhaupt nicht hydrolysiert. Das stimmt auch gut mit den weiter oben beschriebenen Resultaten am isolierten Froschherzen überein.

Zusammenfassung.

Der Salicylsäurephenchylester stellt eine im großen und ganzen relativ ungiftige Verbindung dar. Sie ist wasserunlöslich und wird infolgedessen im Verdauungskanal und auch vom subkutanen Bindegewebe aus nur langsam resorbiert. Das zeigt sich nicht nur beim Kaltsondern auch am Warmblüter. Beim Kaltblüter bemerkt man nach Darreichung von Salicylsäurephenchylester oft punktförmige Blutungen an der Zunge, am Rachen, in der quergestreiften Skelettmuskulatur. Der Verdauungskanal ist hyperämisch. Mäuse vertragen ebenso wie Ratten große Mengen Phenchylsalicylat, wenn die Verbindung in Olivenöl gelöst subcutan beigebracht wird. Pro kg Ratte wirken ungefähr erst 16 g Phenchylsalicylat tödlich. Bei Meerschweinchen beträgt die tödliche Gabe etwa 15 g pro kg. Bei den meisten Versuchstieren beobachtet man nach Phenchylsalicylatzufuhr fast regelmäßig eine Beeinflussung der Atmung. Die Atmung wird oft unregelmäßig, dyspnoisch, häufig aber verlangsamt und vertieft. Das konnte besonders gut am Kaninchen gezeigt und durch die Atmungskurve registriert werden.

Unsere Versuche lassen wohl schließen, daß der Salicylsäurephenchylester im Organismus langsam ab-

gebaut und in Salicylsäure und Phenchylalkohol umgewandelt wird, denn im Harn von Kaninchen und Katzen läßt sich Salicylsäure nachweisen. Von der Haut aus in Form einer Salbe eingerieben, wird Phenchylsalicylat resorbiert, denn schon einige Tage nach begonnener Einreibung erscheint im Harn Salicylsäure.

Phenchysalicylat hat zweifellos auch eine schwache lokale Reizwirkung. Das beweist nicht nur das fast immer bei Katzen auftretende Erbrechen, sondern die Verweigerung der Nahrungsaufnahme, ferner die Durchfälle. Das Wachstum von Staphylococcus aureus wird durch Phenchylsalicylat nicht beeinträchtigt. Bei mehreren Kaninchen wurde durch Injektion von abgeschwächten Colibakteriensuspensionen experimentell Fieber erzeugt. Eine Antipyrese durch Phenchylsalicylat war nicht deutlich und einwandfrei festzustellen. Das überlebende Froschherz wird durch Phenchylsalicylatsuspensionen nur ganz wenig in seiner Arbeitsleistung beeinträchtigt. Die Hubhöhe nimmt ab. In Rindergalle und Blutserum löst sich Phenchylsalicylat nicht auf. Rote Blutzellen werden durch dieses Salicylpräparat nicht geschädigt. Es tritt keine Hämolyse auf. Wir müssen annehmen, daß es sich bei Einverleibung von Phenchylsalicylat um eine Salicylsäurewirkung nach Maßgabe der im Organismus durch Hydrolyse in Freiheit gesetzten Salicylsäure handelt.

Zum Schlusse sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. K. Schübel für die Anregung zu dieser Arbeit meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Literatur.

W. Autenrieth: Die Auffindung der Gifte. 5. Auflage, verlegt von Th. Steinkopff, 1923.

E. Poulsson: Lehrbuch der Pharmakologie. 7. Auflage, verlegt von S. Hirzel, Leipzig 1925.

H. v. Tappeiner: Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre. 15. Auflage, verlegt von F. C. W. Vogel, Leipzig 1922.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Georg Andreas Striegel, approbierter Arzt, wurde als Sohn des Zeugleutnants und jetzigen Betriebsdirektors bei der Münchener Wach- und Schließgesellschaft und Oberleutnants a. D. Friedrich Striegel und seiner Ehefrau Margarete Striegel, geborene Schwarz, am 3. November 1900 zu Ingolstadt a. D. geboren. Meine Konfession ist evangelisch-lutherisch.

Von 1906—10 ging ich in die Volkssschule in München; von 1910—11 besuchte ich die 1. Klasse des Wittelsbacher Gymnasiums zu München und von 1911 bis 1913 war ich Schüler des Theresiengymnasiums zu München; dann trat ich als Zögling in das ehemalige kgl. bayer. Kadettenkorps zu München ein, wo ich meine Erziehung in den Jahren 1913—18 genoß. Im Felde war ich nicht.

Nach Ablegung der Kriegsreifeprüfung am Neuen Realgymnasium zu München im Juli 1920 erhielt ich das Hochschulübertrittszeugnis. Am 14. Juni 1921 immatrikulierte ich mich als stud. med. an der Münchener Universität.

Nach 6 Semestern medizinischen Studiums in München siedelte ich am 5. März 1924 nach Erlangen über, wo ich mein Physikum am 15. Mai 1924 beendete.

Die weiteren Semester bis zur Ablegung der ärztlichen Prüfung und deren Beendigung am 30. Juni 1927 mit dem Urteil „gut“ verbrachte ich sämtlich in Erlangen. Auch während des praktischen Jahres war ich ausschließlich hier tätig.

Nach Abschluß desselben erhielt ich am 18. August 1928 vom Ministerium meine Approbation als Arzt.

Von da ab war ich bis heute des öfteren als Hilfsarzt an einer hiesigen Klinik tätig.